

学校编号: 10384

学号: 200426110

分类号_____密级_____

UDC_____

廈門大學

硕士学位论文

ACA 对 CRM1 依赖的出核运输抑制作用的 初步研究

Primary Study of The Inhibition of ACA on CRM1 Dependent Nuclear Export

卓心明

指导教师姓名: 李博安 教授 博导

专业名称: 生物化学与分子生物学

论文提交日期: 2007 年 4 月 28 日

论文答辩日期: 2007 年 6 月 23 日

学位授予日期: 2007 年 月 日

答辩委员会主席: _____

评阅人: _____

2007 年 6 月

厦门大学学位论文原创性声明

兹提交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文而产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

1、保密（ ），在 年解密后适用本授权书。

2、不保密（√）

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名：

日期： 年 月 日

导师签名：

日期： 年 月 日

摘要

乙酰氧基胡椒酚乙酸酯 (1'-acetoxychavicol acetates, ACA) 是一种从高良姜中提取的天然小分子化合物, 具有抗肿瘤, 抗过敏, 抗真菌, 保胃, 抗氧化和黄嘌呤氧化酶抑制剂等多种生物学功能。但是 ACA 的药物作用机理的相关研究还停留于初级阶段; 我们的研究发现 ACA 可能是通过抑制 CRM1 依赖的蛋白出核运输而实现其生物学功能的。

我们选取了 ZR-75-30, SK-BR-3, MDA-MB-453, MCF-7, Bcap-37 五种乳腺癌细胞系, 分别检测了 ACA 对他们的毒性作用, 发现 ACA 在 10 μ mol/L 浓度水平即对这些肿瘤细胞生长具有一定的抑制作用。我们还对乳腺细胞 HBL-100 进行了检测, 发现同样的浓度水平下没有明显的毒性作用。实验结果说明了 ACA 可以有效地抑制乳腺癌细胞的生长。

为了研究 ACA 对蛋白出核运输的影响, 我们在对融合酵母 *Schizosaccharomyces pombe* (S. Pombe) 的研究中使用了包含 SV40 T 抗原 NLS 和 Rev 蛋白 NES 序列的 GST-GFP 融合蛋白 (GST-NLS-GFP-NES), 从而可以很方便地跟踪 CRM1 依赖的蛋白出核运输。实验结果显示 ACA 可以有效的阻断 CRM1 依赖的 NES 信号蛋白的出核, 使相关的蛋白大量聚集在细胞核中。

初步判定 ACA 对 CRM1 正常功能的抑制作用后, 我们预测 ACA 可能是通过与 CRM1 直接结合而影响 CRM1 的生物学功能, 于是进行了 ACA 对 LMB 的竞争性分析。LMB 是一种已经确定的 CRM1 的抑制剂, 可以直接与 CRM1 蛋白相结合并改变 CRM1 的构象进而影响其正常功能。在竞争性分析中我们发现 ACA 在较高浓度时可以与 LMB 竞争 CRM1 上的结合位点。

为了对 ACA 与 CRM1 相互作用作更深一步的研究, 我们构建了 CRM1 真核表达载体 pcDNA-CRM1-HA 表达 CRM1 全长, 以及将 CRM1 分为三个片段分别进行表达的原核表达载体 pGEX-4T2-CRM1-I (1-1029), pGEX-4T2-CRM1-II (985-2199), pGEX-4T2-CRM1-III (2110-3213)。

我们利用 pcDNA-CRM1-HA 进行体外翻译得到的 CRM1 蛋白, 分析 ACA 对 CRM1 在天然聚丙烯酰胺凝胶上迁移率的影响。实验结果表明高浓度的 ACA 可以使 CRM1 的迁移率明显提高; 这说明高浓度 ACA 的存在使 CRM1 的构象发生了变化, 起到与 LMB 相似的效果。

通过以上实验,我们对 ACA 对 CRM1 依赖性的蛋白出核运输的抑制作用及其作用机制进行了具有启发性的初步研究。先前国内外相关研究中普遍认为 ACA 是通过的抑制 NF- κ B 的入核而实现其对肿瘤细胞的抑制作用;针对这种观点,我们的研究提出了一种新的 ACA 可能的药物作用位点的假说——ACA 通过抑制 CRM1 正常生物学功能影响 NF- κ B 在细胞核内循环,导致核内转录出现紊乱。虽然这个假说还需要进一步的实验数据的支持,但是本文中的实验结果为今后的研究打下了坚实的基础。

关键词: ACA, CRM1, 核输出

Abstract

1'-acetoxychavicol acetates (ACA) is a kind of small molecular chemical compound which is extracted from the galangal. ACA possesses a lot of biological functions, such as anti-cancer, anti-allergy, anti-fungi, protect stomach and so on.

We tested the drug effect of ACA in several mammary tumor cell lines, such as ZR-75-30, SK-BR-3, MDA-MB-453, MCF-7, Bcap-37; the results of test showed that ACA possesses the ability to inhibit the normal growth of those tumor cells in a concentration of 10 μ mol/L. In the meantime, we tested the normal mammary cell line HBL-100, and found that no obvious inhibit effect was observed at the same drug concentration.

The GFP signal can track the location of fusion protein GST-NLS-GFP-NES in the *Schizosaccharomyces pombe* (*S.pombe*). When the *S.pombe* incubated with ACA, we found that most of the GFP signal cumulates in the nucleus of *S.pombe*, which indicated that ACA inhibits CRM1 function and blocks the export of NES protein.

According to the inhibition of ACA on CRM1, we formulated the hypothesis that ACA affect the biological function of CRM1 by directly binding to CRM1. Therefore, given that LMB binds to CRM1 and inhibit its function, we performed the competitive assay between ACA and biotinylated LMB. The experiment result demonstrates that high concentration ACA could compete with LMB.

In order to elucidate the interaction between ACA and CRM1, we constructed eukaryotic expression vector, pcDNA-CRM1-HA, which expressed the full length of CRM1 protein. We also prepared the prokaryotic expression vectors, pGEX-4T2-CRM1-I(1-1029), pGEX-4T2-CRM1-II(985-2199), pGEX-4T2-CRM1-III(2110-3213), which express the different part of CRM1 protein separately.

Furthermore, we use the TNT in vitro translation system to express the CRM1 protein by pcDNA-CRM1-HA. The CRM1 protein was incubate with gradient concentration of ACA. The treated protein samples were run in native poly-acrylamide gel and transferred to a PVDF. The immunoblot results showed that high concentration ACA caused the CRM1 mobility shift, which may caused by the protein structural conformation changes. Thus we conclude that ACA may interact with CRM1 by direct binding.

In summary, although more and solidier experiment data are needed to confirm

the hypothesis the ACA interact with CRM1 by directly binding, our research contribute to the further understanding of the mechanism of ACA which may be important to the novel therapies for cancer.

Key Words: ACA, CRM1, nuclear export

厦门大学博硕士论文摘要库

目录

中文摘要.....	i
英文摘要.....	iii
前言.....	1
一、ACA 的结构特点.....	1
二、ACA 的生物活性	2
1. ACA 的抗肿瘤活性.....	2
2. ACA 的抗炎症活性.....	4
3. ACA 抗胃溃疡活性.....	5
4. ACA 与骨质疏松症.....	6
5. ACA 的抗菌活性.....	6
三、ACA 的作用机制与所参与的信号通路.....	6
1. NF- κ B 信号途径.....	6
2. ACA 在 NF- κ B 激活通路中的作用位点.....	8
四、CRM1 蛋白.....	9
1. CRM1 的结构概况.....	9
2. CRM1 的蛋白与 RNA 核输出功能.....	11
3. LMB 与 CRM1 的结合.....	13
材料与方法.....	15
一、主要仪器设备.....	15
二、主要试剂来源.....	16
三、主要试剂配制.....	17
四、实验方法.....	21
1. 测试 ACA 的细胞毒性.....	21
2. 酵母转化.....	21
3. GFP 融合蛋白的表达和观察.....	22
4. 竞争性分析.....	22
5. 使用 TRIzol 提取 RNA.....	23

6. 反转录.....	23
7. 构建载体.....	25
8. 超级感受态细胞的制备.....	27
9. 诱导表达.....	28
10. Western 杂交.....	30
11. 胶迁移分析.....	31
12. MTT 分析.....	31
结果与分析	32
一、ACA 对肿瘤细胞的抑制作用.....	32
二、ACA 对核运输的抑制.....	34
三、竞争性分析.....	35
四、CRM1 的获得.....	36
五、CRM1 真核原核表达载体的构建.....	38
六、ACA 与 CRM1 相互作用的分析.....	43
讨论	45
一、ACA 对肿瘤细胞的抑制作用.....	45
二、ACA 对 CRM1 依赖的细胞出核运输的抑制.....	45
三、ACA 与 CRM1 可能的作用方式.....	45
四、ACA 可能的作用机制.....	46
结论与展望	48
参考文献	49
附录	53

Chinese abstract	i
English abstract	iii
Introduction	1
I. The characters of ACA	1
II. The biological activities of ACA	2
1. Anti-cancer activity of ACA	2
2. Anti-allergy activity of ACA	4
3. Gastric ulcer and ACA	5
4. Osteoporosis and ACA	6
5. Anti-bacterial activity of ACA	6
III. Mechanism of ACA and associate signal pathway	6
1. NF- κ B signal pathway	6
2. The action point of ACA in the signal pathway	8
IV. Background of CRM1 protein	9
1. The structural information of CRM1	9
2. The nuclear export function of CRM1	11
3. The interaction between LMB and CRM1	13
Materials and Methods	15
I. Equipments	15
II. Source of reagents	16
III. Reagents preparation	17
IV. Methods	21
1. Test the drug effect of ACA in human cell lines	21
2. Transformation of fusion yeast	21
3. The expression of GFP fusion protein in S.pombe	22
4. Competitive assay	22
5. Isolate RNA by TRIzol	23
6. Reverse transcription	23
7. Construct vectors	25
8. Preparation of ultra-competent cells	27
9. Induce expression	28

10. Western-blot.....	30
11. Gel mobility assay.....	31
Results and analysis.....	32
I. ACA inhibit tumor cell growth.....	32
II. ACA block the nuclear export of NES protein.....	34
III. Competitive assay.....	35
IV. Obtain the human CRM1 gene.....	36
V. The construction of CRM1 expression vector.....	38
VI. ACA cause the mobility shift of CRM1.....	43
Discussion.....	45
I. ACA inhibit the growth of tumor cells.....	45
II. ACA block the CRM1-depend nuclear export.....	45
III. The interaction between ACA and CRM1.....	45
IV. The hypothesis of ACA drug mechanism.....	46
Conclusion and prospects.....	48
Reference.....	49
Appendix.....	53

前言

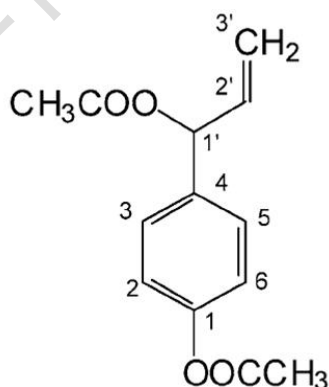
一、ACA 的结构特点

乙酰氧基胡椒酚乙酸酯 (*1'*-acetoxychavicol acetates, ACA) 是一种从姜科植物 (主要是两种高良姜, 南姜 (*Languas galanga*) 和大高良姜 (红豆蔻) (*Alpinia galangal*)) 的根茎和种子中分离得到的小分子化合物, 具有广泛的生物学活性 (抗肿瘤^[1-3], 抗过敏^[4,5], 抗菌^[6], 保胃^[7], 抗氧化和黄嘌呤氧化酶抑制剂等功能)。ACA 的结构如图 1-1 所示。

就 ACA 本身而言, 在研究中经常用到其天然产物及人工合成的外消旋产物。但是人工合成的产物是否具有与天然产物同样的功能是值得怀疑的。ACA 在 *1* 位有一个立体化学手性中心, 其 *1'* 位的天然构型为 *S* 型。Lee 等发现 ACA 的两种对映结构体对赤豆象鼻虫表现出相似的杀虫剂; 虽然二者对雄性的作用相似, 但是 *S* 对映体比 *R* 对映体表现出更强的对雌性驱避效果, 而且 *S* 对映体可以有效的减少赤豆中的虫卵数量^[8]。而 Azuma 等的研究却显示 *S* 对映体比 *R* 对映体对肿瘤细胞具有几乎相等的凋亡活性^[9]。

图 1-1 ACA 的化学结构

Figure 1-1 The chemical structural of ACA



Azuma 等在人白血病细胞 HL-60 的实验中对 ACA 及其多种人工合成类似物的诱导凋亡活性进行了研究, 发现天然构型的 ACA 或不同酰基基团取代的类似物具有最高的活性, 而邻位或间位异构体, 如 4-脱乙酸类似物和 2'-3'脱氢衍生物却没有相应功能或活性很低^[9]。结合 Murakami 等在对爱泼斯坦-巴尔病毒

(Epstein-Barr virus, EBV)诱导肿瘤^[10]和 Matsuda 等在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的鼠腹腔巨噬细胞内一氧化氮的产生的研究^[11], 可以初步总结出 ACA 的化学结构与功能的一些关系: 1'位的构像不影响 ACA 活性; 2'-3'位间的不饱和键对活性有很大影响; 两个乙酸基团的存在对生物活性有重要作用; 乙酸基在苯环位置也将影响活性; 乙酸基上的甲基可以允许一定程度的修饰; 3'位可能是潜在的药物作用活性位点。

二、ACA 的生物活性

1. ACA 的抗肿瘤活性

ACA 可以对多种肿瘤的增殖和生长有明显的抑制作用, 具有广谱抗肿瘤的效果。有报导指出 ACA 通过快速有效的谷胱甘肽代谢的调节或干扰多胺代谢途径和凋亡相关的 caspase-3 等的活化抑制肿瘤细胞的生长^[1, 12]。

ACA 对消化系统的肿瘤有较强抑制作用。Ohnishi 等对在雄性 F344 大鼠体内用 4-硝基喹啉氧化物(4-nitroquinoline 1-oxide, 4-NQO)诱导的口腔癌的研究中发现 ACA 对肿瘤的形成有 93-100%的抑制作用^[13]。Kawabata 等发现食谱中的 ACA 可以在起始和后继阶段有效的抑制 N-亚硝基甲氧基苄胺(N-nitrosomethylbenzylamine, NMBA)诱导的食道癌的发展, 而这种抑制与食道表皮细胞的增殖的抑制相关^[14]。他们对 5 周龄的雄性 F344 大鼠进行为期五周皮下注射 NMBA (0.5mg/kg body weight/injection, 每周三次)。20 周后, 75%的大鼠产生了食道乳头瘤。然而在起始阶段注射了 500ppmACA 的试验组显著地减少了肿瘤的发生(29%; $P<0.01$); 而后继阶段的 ACA 的使用也减少了肿瘤的发生(38%; $P<0.05$)。肿瘤前损害(如增生和发育异常)也在 ACA 起始阶段处理后有一定的减少。对增殖细胞核抗原的分析显示食道上皮的细胞增殖被 ACA 所抑制。

Miyauchi 等用仓鼠作为研究模型发现 ACA 可以抑制亚硝胺类化合物(N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine, BOP)诱导的胆管癌^[15]。他们将 90 只五周龄的仓鼠分成三组, 每组 30 只, 每隔一周皮下注射 20mg/kg BOP 两次。在肿瘤诱导前一周, 组 1-3 分别喂食添加 500、100 和 0ppm 的 ACA 三周。在 54 周试验结束时, 组 1 和 3 相比, 总的胆管癌发生率和多样性有显著减少。同时发现 ACA 也表现出对胰腺的肿瘤前损伤有一定的缓解作用。

Tanaka 等在雄性 F433 大鼠中研究结肠癌，发现可以通过喂食 ACA 提高谷胱甘肽转移酶 GST 和醌还原酶 QR 的表达活性，从而抑制由氧化偶氮甲烷（azoxymethane, AOM）诱导的结肠肿瘤或变性隐窝病灶的发生^[16, 17]，相应的结果可以通过相关的生物学标记如鸟氨酸脱羧酶活性，核区蛋白的银染，血液中多胺的活性等来监测。Zheng 等研究了 ACA, 橙皮油素(auraptene, AUR)等 11 种化合物对结肠癌细胞的作用，发现 ACA 的诱导凋亡作用具有剂量和时间相关性，并对 DNA 的复制有抑制作用^[3]。

ACA 对肝癌也有一定的效果。Kobayashi 等发现 ACA 可以预防由于缺少胆碱和 L-氨基酸的饲料喂养所诱导的大鼠内源性肝癌。他们用不同浓度的 ACA 剂量对 6 周大的雄性 Fischer 344 大鼠用药 12 周，发现 ACA 是通过减少 DNA 的氧化损伤来预防潜在的肿瘤前损伤，但并不影响肿瘤的继发生长^[18]。另一方面 Ohnishi 研究 ACA 在内的一些植物化合物在晚期肝癌的治疗中的作用；在大鼠和人肝癌细胞，MH1C1 and HepG 两种细胞增殖中通过大鼠中期肝生物学分析，如细胞周期动力学，凋亡和细胞侵袭能力等，发现 ACA 晚期肝癌的治疗也有一定的作用^[2]。

Moffatt 等 Ehrlich ascites 瘤细胞的研究中发现 ACA 的抗肿瘤活性可能在一定程度上是因为干扰多胺代谢途径和凋亡相关的 caspase-3 等的活化。ACA 对 Ehrlich ascites 瘤细胞的处理导致其形态发生改变和剂量依赖的细胞活力抑制。在试验第 8 小时表现出以核凝缩、膜泡形成、细胞收缩及显著的 caspase-3 样蛋白酶活性诱导等为标志的凋亡现象；使用外源的多胺可以通过减少凋亡体的数量和降低 8 小时时的 caspase-3 样蛋白酶活性，从而抑制 ACA 诱导的凋亡。他们还发现 ACA 对肿瘤细胞起细胞毒性可能是通过细胞巯基和蛋白酪氨酸磷酸化实现^[19]。Unahara 等在 ACA 对 Ehrlich ascites 瘤细胞的细胞周期的作用机理的研究中发现，ACA 引起的细胞 G1 期生长和 DNA 合成的阻滞，以及(retinoblastoma, Rb)超磷酸化水平可以由 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 和谷胱甘肽乙酯 (glutathione ethyl ester, GEE) 所逆转；而 ACA 引起的 p27 酪氨酸磷酸化水平的降低和核内定位的增加也是可以被 NAC 和 GEE 所阻断^[20]。

多发性骨髓瘤和白血病也对 ACA 敏感。Ito 等在 2004 年的研究中发现 ACA 通过诱导与 caspase-8 活化、NF- κ B 失活和抗凋亡蛋白的下调相关的凋亡显著地抑制了体内和体外多发性骨髓瘤细胞的生长。ACA 处理过的骨髓瘤细胞细胞周

期将停滞在 G0-G1 期，而后进入凋亡。ACA 处理诱导 caspase 3, 9 和 8 活化，ACA 通过线粒体和 Fas 介导的途径诱导凋亡。ACA 显著地抑制丝氨酸磷酸化和 I κ B α 的降解。ACA 在 RPMI8226 细胞中快速地减少 NF- κ B 在核内的表达，但增加在胞浆中的聚集，说明 ACA 抑制 NF- κ B 从胞质到核内的转运。ACA 处理 RPMI8226 移植 NOD/SCID 小鼠作为体内研究模型，肿瘤重量在 ACA 处理的小鼠中显著的减少^[21]。同时 ACA 上调 TNF 相关的凋亡的诱导的配体/Apo2 配体（TNF-related apoptosis-inducing ligand/Apo2 ligand, TRAIL/Apo2L）和 TRAIL 死亡受体 5（death receptor 5, DR5）。TRAIL/R-Fc 嵌合体可以中和 ACA 诱导的凋亡^[22]。

Ito 等发现 ACA 通过线粒体和 Fas 介导的两条独立的途径诱导骨髓白细胞的凋亡^[23]。低剂量的 ACA 通过诱导凋亡有效地抑制白血病细胞的生长。因为 NB4 早幼粒细胞白血病细胞是对 ACA 最敏感的，所以他们使用 NB4 为进行研究。活性氧簇的产生可以刺激 ACA 诱导的凋亡，同时 ACA 诱导 NB4 细胞凋亡与线粒体穿膜能力和 caspase-9 的活化相关，这说明 ACA 诱导的死亡信号是通过线粒体氧压力途径介导的。ACA 通过诱导 caspase-8 活化激活 Fas 介导的凋亡，而预处理硫醇抗氧化剂 N-乙酰-L-半胱氨酸（N-acetyl-L-cysteine, NAC）并不抑制 caspase-8 活化，并且拮抗剂 anti-Fas 抗体 ZB4 并不阻断活性氧簇的生成，说明两条途径都独立地参与 ACA 诱导的凋亡。他们还发现喂食 ACA 在非肥胖型糖尿病/严重综合免疫缺陷型小鼠白血病模型中有存活优势，没有发现任何毒性。

此外 ACA 对肺癌和乳腺癌也有抑制作用。Lee 等发现 ACA 处理 48 小时 COR L23 肺癌细胞系 IC(50) 7.8 μ mol/L, MCF7 乳腺癌细胞系 IC(50) 23.9 μ mol/L^[24]。

2. ACA 的抗炎症活性

Nakamura 等研究 ACA 使用对佛波酯（12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA）诱导小鼠皮肤模型的氧化压力和炎症反应的作用，发现使用 ACA 预处理可以预防 TPA 诱导鼠皮肤中 H₂O₂ 的形成，但是 ACA 对 TPA 处理后水肿的产生和髓过氧化物酶活性的增强没有抑制作用。ACA 显著地抑制鼠表皮硫代巴比妥酸反应底物的形成^[25]。炎症反应和增生都有一定的抑制效果。Matsuda 等用大鼠肥大细胞 RBL-2H3 研究发现 ACA 可以抑制 IgE 抗原介导的脱粒为标志的 β -氨基己糖苷酶（ β -hexosaminidase）的释放。ACA 可以抑制鼠耳被动性皮肤过敏和

RBL-2H3 细胞的 IgE 抗原介导的参与晚期 I 型变应反映 TNF- α 和 IL-4 的产生^[4]。

Murakami 等发现 ACA 可以减缓炎症细胞的自由基产生。他们建立了一种新的生物分析系统, 将佛波酯诱导的分化的 HL-60 人白血病细胞或脂多糖诱导的鼠巨噬细胞 RAW264.7 与 AS52 中国仓鼠卵巢细胞共同培养, 发现 ACA 对这些细胞具有高度的抗突变作用。用 LPS 预处理 RAW264.7 巨噬细胞导致 MAPKs 和 Akt 的活化, IkB- α 的降解, 及最终的 AP-1, NF- κ B 和 CREB 等转录因子的活化。ACA 阻断 ERK1/2 和 JNK1/2, 而非 p38 的活化, 及 NF- κ B 和 CREB 的转录激活和活化^[26]。

3. ACA 抗胃溃疡活性

高良姜在泰国常被用来作为一种胃药, 在 Matsuda 等的对一系列天然药物对胃的保护功能的研究中发现 80% 泰国高良姜的干的根茎中的水丙酮提取物可以保护胃减轻酒精诱导损伤, 其效果优于临床上使用的 omeprazole, 甲氰咪胍

(cimetidine) 和盐酸西曲酸酯(cetraxate hydrochloride)^[27]。在高良姜中提取的苯基丙醇二酸(phenylpropanoids)中, ACA 和乙酰氧基丁香酚乙酸酯

(1'S-1'acetoxyeugenol acetate, AEA) 可以强烈抑制胃损伤。

ACA 不是通过减少胃酸的分泌保护胃, 在幽门结扎(pyloric ligation)前一小时前给大鼠喂食 0.5–5.0 mg/kg 的 ACA 对胃酸的分泌没有显著影响^[7]。NO 可能不参与 ACA 的保护作用。内皮细胞或粘膜的感觉神经末梢可分泌潜在的血管舒张剂 NO, 它通过调节胃粘膜血流, 胃粘液分泌和增加 PGs 的生物合成来参与胃的保护机制。而盐酸 L-硝基精氨酸甲酯(N^G -nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride, L-NAME) 不能降低 ACA 的保护功效^[7]。

在 ACA 对胃的保护中前列腺素和胃粘膜硫氢键 SHs 可能发挥了重要作用。前列腺素(prostaglandin, PGs) 具有广泛的护胃活性, 可以保护轻度刺激引起的胃粘膜损伤。用萘甲新(indomethacin)预处理可以显著的降低 ACA 对乙醇, 0.6M HCl 和阿司匹林引起的胃损伤的保护作用^[7]。说明 PGs 参与 ACA 的保胃。氧来源的自由基和脂的过氧化与胃粘膜损伤有关, 而抗氧化剂可以防止许多溃疡原引起的胃损伤。胃粘膜硫氢键 SHs 包括非蛋白硫氢键 GSH 作为抗氧化剂在胃粘膜的完整性保持中有重要作用^[28]。酒精导致的胃粘膜损伤往往伴随着 SHs 的减少, 用 SHs 阻断剂处理后则可以 SHs 对粘膜的保护。N-乙基顺丁烯二酰亚胺

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库